



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**“Características clínico-metabólicas de las pacientes
con síndrome de ovario poliquístico en el Hospital
Nacional Edgardo Rebagliati M.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Endocrinología

AUTOR

Jose Luis PAZ IBARRA

Lima, Perú

2006

“CARACTERISTICAS CLINICO-METABOLICAS DE LAS PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI M.”

Autor: José Luis Paz Ibarra. Médico Residente de Endocrinología – H. N. E. Rebagliati M.
Asesor: Dr. Oscar Quintana Pinto. Jefe de Servicio de Endocrinología – HNERM.

RESUMEN:

Introducción: El Síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes en las mujeres en edad fértil, se ha relacionado a alteraciones metabólicas y a un mayor riesgo de desarrollar DMT2 y ECV. El objetivo de este estudio es establecer las características clínicas y metabólicas de las pacientes con SOPQ.

Material y Métodos: Es un estudio descriptivo y prospectivo evaluándose clínica, bioquímica y ecográficamente a pacientes con diagnóstico de SOPQ en el Hospital E. Rebagliati-EsSalud; durante el año 2005.

Resultados: Se evaluaron 100 mujeres, edad 27.21 ± 7.36 años, cuyo principal motivo de consulta fue oligo-amenorrea, obesidad e infertilidad. El hirsutismo, acné y alopecia estuvieron presentes en 89%, 44% y 21% respectivamente; el IMC medio fue de 27.97 ± 6.44 Kg/m²; El 47% presentó una cintura >88 cm. El 24 y 40% tuvo una PAS > 130 y PAD > 80 mmHg respectivamente y el 37% presentó acantosis nigricans.

Las concentraciones de LH y FSH fue de 8.9 ± 5.67 y 4.45 ± 2.45 UI/L respectivamente y se encontró una relación LH / FSH > 2 en 61%. La testosterona libre y la Androstenediona estuvieron elevadas en más del 60%. En la ultrasonografía de 78 a 95% presentaron ovarios poliquísticos según los criterios establecidos.

El 66.3 y 30.9% presentó HDL < 50 y Triglicéridos > 150 mg% respectivamente. La PCR fue positiva en 22% y la Homocisteína estuvo elevada en 14%.

El 14.58% presentó una glicemia basal ≥ 100 mg% y 43.75% una Insulinemia basal > 12.5 uUI/ml. Un 47.92% presentó un HOMA-IR > 2.5; 68.75% presentó un QUICKI < 0.357 y 21.87% presentó una relación Glucosa / Insulina < 4.5. El HOMA %B fluctuó entre 30.94 y 928.8%. El 64.58 % mostró un valor < 405 en el OGIS y 52.08 % presentó un valor ISI composite < 3.

Conclusión: El SOPQ es frecuente en nuestra población y la presencia de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos es importante mas no es universal. Existen varios métodos para evaluar la IR pero la correlación entre éstos deberá ser estudiada.

Palabras clave: *síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperandrogenismo, trastornos menstruales.*

I. INTRODUCCIÓN:

Entre 3 – 10% de las mujeres en edad reproductiva padecen de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ) (1,2). Este desorden se caracteriza por un exceso de andrógenos (i.e. hiperandrogenemia y/o evidencia clínica de hiperandrogenismo), oligo- o anovulación y la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía, después de la exclusión de otros desórdenes relacionados (3 - 7).

Actualmente se reconoce que además de las anormalidades endocrinas, muchas pacientes con SOPQ demuestran algunas aberraciones metabólicas, la más significativa de éstas es la presencia de insulinoresistencia (IR), acompañada por hiperinsulinemia compensatoria (8-12), aquélla es considerada por algunos estudiosos como el sustrato fundamental del síndrome metabólico, mientras que para otros investigadores ambas condiciones no son consideradas sinónimos (13-17).

La resistencia a la acción de la insulina en SOPQ primariamente se refiere a la acción alterada de esta hormona en el metabolismo de la glucosa y en la antilipólisis en el tejido adiposo, en presencia de una unión normal de insulina (25-27). A su vez, la hiperinsulinemia compensatoria lleva a un efecto exagerado de la insulina en otros tejidos tradicionalmente sensibles, incluyendo la estimulación de la secreción androgénica por las células de la teca ovárica (28,29).

Esta IR subyacente a las manifestaciones androgénicas del desorden está reflejada por la observación que la administración de agentes insulino-sensibilizadores está asociada con mejoría en las manifestaciones clínicas en muchas pacientes con SOPQ (30,33-40).

Aunque, en general, las pacientes con SOPQ son conocidas para tener IR, deberíamos anotar que la prevalencia de esta anormalidad metabólica, al menos en pequeños estudios parece estar lejos de ser universal en estas mujeres.

Dunaif estudió 19 pacientes SOPQ obesas y 10 pacientes SOPQ no obesas con clamp euglicémico, comparándolas con controles (11 obesas y 8 no obesas) emparejadas para la edad, índice de masa corporal (IMC) y composición corporal. Este investigador observó que la utilización de glucosa estimulada por la insulina corporal total (valor M del clamp) estuvo debajo del rango inferior de los controles emparejados para el peso en 26% de pacientes obesos y en 60% en pacientes no obesos con SOPQ (12).

En otro estudio, el Test de tolerancia a la glucosa endovenosa con muestreo frecuente modificado fue usado para evaluar la sensibilidad a la insulina, 53% de 40 mujeres obesas no hispanas fueron encontradas para tener IR (43). Carmina estudió tres grupos de 25 mujeres con SOPQ de USA (fundamentalmente hispano-americanas), del Sur de Italia y Japón, reportando que la prevalencia de IR, estimada desde los resultados de un Test de tolerancia a la insulina, fue desde 68 a 76% (44).

El grado de obesidad está asociado positivamente con un incremento de la prevalencia y grado de IR (45). Igualmente la raza (46) y la edad (47) afectan la prevalencia de IR. Consecuentemente, es crítico que la medida usada para estimar IR en SOPQ tomen en cuenta estos factores.

El presente estudio fue diseñado para estimar las características clínicas y metabólicas de la pacientes con SOPQ, la frecuencia de IR entre estas pacientes se determinó utilizando algunos modelos matemáticos que consideran los valores basales de glicemia e insulinemia y que evaluarían fundamentalmente el efecto de la insulina a nivel hepático; y otros índices matemáticos que trabajan con valores de la Prueba de tolerancia a la glucosa (TTOG) con

la determinación simultánea de insulina, que evaluarían predominantemente el efecto de la insulina a nivel del músculo esquelético y el adipocito. Estos métodos han demostrado ser predictores valiosos de IR al compararlos con el Clamp Glicémico Hiperinsulinémico pero sin lograr superarlo (42,43, 52).

La presencia de resistencia insulínica se infiere generalmente a través de constatar la presencia y magnitud de la hiperinsulinemia y muy raramente se mide la sensibilidad insulínica directamente. Los métodos que estiman la presencia y magnitud de la resistencia insulínica cuando se aplican a pacientes con SOPQ, han permitido indicar que un 60-70% de ellas son resistentes a la insulina. Sin embargo, estos métodos son frágiles (el ensayo de insulina es poco confiable) y comienzan a fallar cuando la célula β pancreática ya no es capaz de producir toda la insulina necesaria para mantener la homeostasis glucídica y aparecen, sea la intolerancia a la glucosa, o bien la diabetes mellitus. Si bien es poco probable que, como lo sostiene el grupo de Nestler, la resistencia insulínica sea un hecho de ocurrencia casi universal en las pacientes afectadas de SOPQ, de hecho la respuesta a esta pregunta no la sabremos a ciencia cierta mientras no midamos directamente la sensibilidad insulínica de estas pacientes (48).

II. METODOS:

Es un estudio descriptivo y prospectivo, donde se evaluaron cien ($n = 100$) mujeres en edad reproductiva a quienes se les diagnosticó SOPQ (según los criterios diagnósticos dados por el Consenso de Róterdam) en el consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud desde Enero a Diciembre del 2005, las cuales firmaron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Se procedió a realizar una entrevista basada en antecedentes gineco-obstétricos, antecedentes patológicos personales y familiares en búsqueda de endogamia, factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y Enfermedad Cardiovascular (ECV). Posteriormente, el examen clínico incluyó la antropometría (IMC, Circunferencia abdominal y relación cintura/cadera) y la búsqueda de signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia) y de resistencia a la insulina (acantosis nigricans).

Se procedió a realizar determinaciones hormonales en el segundo día del ciclo ovárico (FSH, LH, Estradiol, Testosterona libre, DHEAS, Androstenediona y PRL) y una ultrasonografía pélvica ya sea intra-vaginal o trans-abdominal dependiendo del caso de la paciente.

En el día 21 se determinó Progesterona.

Posteriormente se procedió a determinar las concentraciones de lípidos luego de 14 horas de ayuno y la Prueba de Tolerancia a la Glucosa con 75 gramos de glucosa anhidra con determinación de glicemia e insulina durante dos horas y en algunas hasta tres horas (basal, 30 , 60, 90, 120 y 180 minutos post-carga).

De igual manera se determinó las concentraciones de Homocisteína, PCR y transaminasas; y en algunas HbA1c.

Se definieron las siguientes variables:

Insulinorresistencia (IR):

En ayunas: insulinemia basal $> 12,5$ uU/ml; índice HOMA-IR $> 2,5$; índice QUICKY $< 0,357$; Relación Glucosa / Insulina $< 4,5$; en relación al valor del índice HOMA-%B debemos recordar que el valor normal debe estar alrededor del 100% indicando el porcentaje de células B funcionante.

En el TTOG: Índice OGIS < 405 (101); ISI composite < 3 ; valores de insulinemia: > 100 uU/ml a los 30, 60 ó 90 minutos ó > 55 uU/ml a las dos horas; se procedió a construir las curvas de glicemia e insulinemia durante el TTOG recordando que la amplitud de la curva glicémica evalúa la velocidad de su aclaramiento, mientras que la curva insulinémica representa la respuesta pancreática a la sobrecarga, evaluando la funcionalidad de la célula Beta. Además se comparó con las curvas construidas con los valores de glicemia e insulinemia durante el TTOG en una población control compuesta por mujeres sanas, así como el Índice de sensibilidad insulínica ($1000/\text{Glucosa} \times \text{Insulina}$) (102).

Hiperandrogenismo:

Con la presencia de Hirsutismo en base al Score modificado de Ferriman-Gallwey ≥ 8 . (Leve: 8 – 12, Moderado: 13 – 19, Severo: 20 – 36); y/o Acné vulgar y/o Alopecia andrógina.

Hiperandrogenemia:

Con concentraciones mayores al límite superior normal de nuestro laboratorio para mujeres de edad fértil:

Testosterona Libre: $> 2,6$ pg/ml; DHEAS: > 430 ug/dl; Androstenediona: $> 2,7$ ng/ml

Oligo-ovulación:

Oligomenorrea: ciclo menstrual > 45 días o < 8 ciclos por año.

Progesterona en la fase lútea < 4 ng/mL en conjunción con una curva de temperatura basal

Monofásica si los ciclos son < 45 días.

Ovarios Poliquísticos:

Ecografía Transvaginal con quistes foliculares en número ≥ 12 , de 2 – 9 mm de diámetro, con un volumen ovárico de 10 mL.

Se descartó la presencia de las siguientes entidades en aquellos casos cuyas manifestaciones clínicas y bioquímicas así lo justificaron:

- * Presencia de HSC no Clásica (Deficiencia de 21 alfa hidroxilasa) si la concentración sanguínea de 17 Hidroxiprogesterona > 8 ng/dL; en casos de duda se sometería al Test de estimulación con ACTH.

- * Sd. de Cushing si CLU > 95 ug / 24 horas en dos oportunidades.

- * Tumores Productores de Andrógenos si había virilización y la concentración de Testosterona total $> 2 - 3$ ng/mL y/o DHEAS > 8 ug/mL más un tumor ovárico detectado por ecografía o Tumor Suprarrenal detectado por TAC Helicoidal o RMN, con confirmación histopatológica.

- * Hiperprolactinemia: si pool de PRL > 33 ng/mL en la fase folicular temprana.

- * Hipotiroidismo: si TSH $> 4,0$ uU/mL y T4L $< 0,8$ ng/dL

- * Acromegalia: Si existían manifestaciones clínicas y GH era N ó > 8 ng/ml e IGF-1 superaba los límites superiores de los valores de referencia según edad.

Técnica y método del trabajo:

Las determinaciones de laboratorio se realizaron en el Servicio de Bioquímica y en el laboratorio de hormonas del HNERM.

La determinación de glucosa se realizó empleando el autoanalizador bioquímico HITACHI 917 con reactivos de la casa Roche; el perfil lipídico se trabajó por espectrofotometría en la misma HITACHI 917.

La Proteína C Reactiva (PCR) se trabajó en el Modular de Roche, por el método de inmunturbidimetría. La Homocisteína se detectó con electroquimioluminiscencia en el INMULITE 2000 (Analizador automatizado de inmunoensayos de laboratorio) del laboratorio de hormonas, se obtuvo 50 ul de plasma y se empleó el kit comercial de reactivos Homocisteína de Abbott Laboratories.

En tanto que la metodología empleada para las determinaciones de la mayoría de hormonas fue Quimioluminiscencia, las muestras fueron procesadas en el analizador INMULITE versión 1 y 1000, con reactivos de la casa DPC.

Para las determinaciones de Testosterona Libre, 17 OH Progesterona y Cortisol Libre Urinario se empleó el método del Radioinmunoensayo (RIA).

La Ultrasonografía fue realizada por un médico radiólogo o un gineco-obstetra con equipos de última generación.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0 Para obtener la caracterización general de la muestra se emplearon métodos de estadística descriptiva. En el análisis de los datos antropométricos y los resultados bioquímicos y hormonales se calculó el rango y la media aritmética. Se determinó la frecuencia de pacientes que mostraban cifras normales, aumentadas o disminuidas de cada uno de estos parámetros.

El proyecto contó con la aprobación del comité de Investigación y Ética del HNERM.

III. RESULTADOS:

CARACTERISTICAS CLINICAS:

Se evaluaron 100 mujeres en edad reproductiva durante el periodo de estudio, cuyo motivo de consulta fue principalmente Oligomenorrea, obesidad, infertilidad e hirsutismo, otros casos se presentaron como debut de DM2, hipoglicemia reactiva, acné y NASH (Tabla 1).

Tabla 1. Motivo de Consulta de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Motivo de Consulta	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Oligomenorrea	43	43.0
Obesidad	20	20.0
Hirsutismo	15	15.0
Infertilidad	15	15.0
Otros	7	7.0
Total	100	100.0

Las edades fluctuaron entre 14 a 43 años con una media de 27.21 ± 7.36 años, estando el 80% de la población entre los 16 y 35 años.

La edad de la menarquia fue $12,2 \pm 1,5$ años.

La oligomenorrea que inició durante la adolescencia estuvo presente en 84% de las mujeres.

La capacidad reproductiva se vio alterada con infertilidad primaria en 11 y secundaria en 4 mujeres; el antecedente de abortos estuvo presente en 21% y 12 mujeres tuvieron hijos macrosómicos (Tabla 2).

Tabla 2. Historia ginecológica de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Características etáreas	Media \pm DE (años)	Rango (años)
Edad de menarquia	12.2 \pm 1.50	08 – 16
Edad actual	27.21 \pm 7.36	14 – 43
Grupo Etáreo	Pacientes (n = 100)	Porcentaje (%)
\leq 15 años	05	5.0
16 – 25 años	34	34.0
25 – 35 años	46	46.0
\geq 35 años	15	15.0
Historia Reproductiva	Presente (n = 100)	Porcentaje (%)
Oligomenorrea	84	84.0
Infertilidad 1	11	11.0
Infertilidad 2	04	4.0
Gesta < 2	28	28.0
Gesta > 2	06	6.0
Abortos	21	21.0
Hijos Macrosómicos	12	12.0

En relación a la presencia de DM2 e HTA en las pacientes antes de ingresar al estudio vemos que estaban presentes en el 4% y 7% de las mujeres respectivamente.

En cuanto a los antecedentes familiares (considerando parientes de primer y segundo grado) hubo un antecedente positivo de DM2 en 66% de las pacientes, HTA en 37% y Obesidad en 38% de ellas. De igual forma, en cuanto a la historia familiar de enfermedad cardiovascular (considerando infarto agudo del miocardio en parientes < 45 años y accidente cerebrovascular que incluye evento isquémico o hemorrágico) 9% de estas mujeres refirieron este antecedente. Otro aspecto evaluado en la familia de estas pacientes fue la presencia de SOPQ e infertilidad, encontrándose historia positiva de éstos en 10 y 1% respectivamente. (Tabla 3)

Tabla 3: Antecedentes patológicos y familiares de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Enfermedad	Presente (n = 100)	Porcentaje (%)
Hipertension Arterial	07	7.0
Diabetes Mellitus tipo 2	04	4.0
DMT 2 en la familia	66	66.0
HTA en la familia	37	37.0
Obesidad en la familia	38	38.0
ECV en la familia	09	9.0
SOPQ en la familia	10	10.0
Infertilidad en la familia	01	1.0

En relación a los datos antropométricos, tenemos un peso medio de 68.25 ± 19.73 Kg; un IMC medio de 27.97 ± 6.44 Kg/m²; con 68 pacientes presentando un IMC > 25 Kg/m². También se encontró una circunferencia abdominal mayor de 88 cm. en 47% de estas mujeres y una Relación Cintura/cadera mayor de 0.85 en 48% de ellas. (Tabla 4).

Tabla 4: Características antropométricas de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Parámetro antropométrico	Medio \pm DE	Rango
Peso (Kg)	68.25 ± 19.73	40 – 127
Talla (cm)	158.06 ± 7.21	142 – 176
IMC (Kg/m²)	27.97 ± 6.44	17.77 – 47.8
Parámetro antropométrico	Presente (n = 100)	Porcentaje (%)
IMC (Kg/m²)		
< 25	31	31.0
25 – 29.9	35	35.0
30 – 34.9	15	15.0
35 – 39.9	12	12.0
≥ 40	07	7.0

Circunferencia abdominal (cm.)		
< 80	29	29.0
80 – 88	24	24.0
> 88	47	47.0
Relación Cintura / Cadera		
< 0.7	3	03.0
0.7-0.85	49	49.0
> 0.85	48	48.0

En cuanto a la Presión arterial, recordando que siete pacientes tenían el diagnóstico previo de HTA para lo que venían recibiendo tratamiento regular, podemos observar que 24% de la población presentó la PA sistólica mayor a 130, y 04 de ellas superaban el valor de 140 mmHg. En relación a la PA diastólica, el 40% de las pacientes presentaba una PAD mayor de 80 mmHg mientras que en 12 de ellas se encontró un valor mayor de 90 mmHg. (Tabla 5).

Tabla 5: Presión arterial de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Parámetro	Presente (n = 100)	Porcentaje (%)
Presión Arterial Sistólica		
≤ 130	76	76.0
131 – 139	20	20.0
≥ 140	04	4.0
Presión Arterial Diastólica		
< 85	72	72.0
85 – 89	16	16.0
≥ 90	12	12.0

En cuanto a manifestaciones de resistencia a la insulina como la acantosis nigricans, ésta estuvo presente en 37 mujeres (37%).

En relación a las manifestaciones de hiperandrogenismo vemos que el hirsutismo estuvo presente en 89 de ellas, siendo leve en 56 mujeres; el acné estuvo presente en 44 mujeres siendo del tipo nódulo-quístico en 8 de ellas. La alopecia andrógina estuvo presente en 21% del total de pacientes. (Tabla 6).

Tabla 6: Manifestaciones hiperandrogénicas de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Manifestaciones de Hiperandrogenismo	Presente (n = 100)	Porcentaje (%)
Hirsutismo	89	89.0
Leve (SFG 8 – 12)	56	56.0
Moderado (SFG 13 – 19)	33	33.0
Severo (SFG 20 – 36)	0	0
Acné	44	44.0
Alopecia andrógina	21	21.0

CARACTERISTICAS HORMONALES:

Desde el punto de vista hormonal en el segundo día del ciclo menstrual, vemos que la concentración de Hormona luteinizante (LH) fue de 8.9 ± 5.67 mU/ml y la Hormona folículoestimulante (FSH) fue de 4.45 ± 2.45 mU/ml, la relación LH / FSH > 2 estuvo presente en 61% de las pacientes y una relación >3 en 19 mujeres. En relación al nivel de prolactina 15 pacientes presentaron concentraciones mayores a 25 con un nivel máximo de 60 ng/ml; la concentración de estradiol estuvo entre 20 – 253 pg/ml en el segundo día del ciclo.

La progesterona del día 21 del ciclo fue medida sólo en 21 pacientes y estuvo entre 0.18 a 3 ng/dl, estando todos estos valores por debajo de lo esperado. (Tabla 7).

Tabla 7. Concentración Hormonal de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Hormona	Media \pm DE	Rango
H. Luteinizante (mU/ml)	9.93 \pm 5.67	2 – 30.9
H. Folículoestimulante (mU/ml)	4.62 \pm 2.45	0.2 – 16.7
Estradiol (pg/ml)	65.79 \pm 53.30	20 – 253
Prolactina (ng/ml)	17.87 \pm 10.70	4.4 – 60
Progesterona (ng/ml)	0.58 \pm 0.63	0.18 – 3.0
17 OH Progesterona (ng/dl)	1.12 \pm 0.54	0.4 – 3.4
Relación LH /FSH	Presente (n = 93)	Porcentaje (%)
> 2	61	65.59
> 3	19	20.43

En relación al nivel de andrógenos en estas mujeres tenemos que la concentración de testosterona libre tuvo un valor medio de 2.87 \pm 1.26 (0.6 a 6.5 pg/ml), de ellas, 47 pacientes presentaron valores por encima del rango de normalidad de nuestro laboratorio (2.6 pg/ml). Por otro lado, la concentración de Androstenediona fue de 0.20 a 6.60 (valor medio de 3.00 \pm 1.15 ng/ml) mostrando que 45 pacientes tenían valores por encima del valor superior normal de nuestro laboratorio (2.7 ng/ml).

En relación a los niveles de DHEA-S, éstos estuvieron dentro del rango de normalidad < 430 ug/dl, a excepción de una paciente que presentó un valor de 491 ug/dl. (Tablas 8 y 9).

Tabla 8: Concentración sérica de andrógenos de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Hormona	Media \pm DE	Rango
Testosterona Libre (pg/ml)	2.87 \pm 1.26	0.6 – 6.50
Androstenediona (ng/ml)	3.00 \pm 1.15	0.2 – 6.60
DHEA-S (ug/dl)	172.79 \pm 101.11	30 – 491

Tabla 9: Hiperandrogenemia en las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005

Hormona	Presente (n)	Porcentaje (%)
Testosterona Libre > 2.6 pg/ml	47	61.03
Androstenediona > 2.7 ng/ml	45	63.3
DHEA-S > 430 ug/dl	1	1.25

CARACTERISTICAS ULTRASONOGRAFICAS:

En el examen ultrasonográfico tenemos que entre el 78 al 95% de las pacientes presentaba ovarios poliquísticos en base a los criterios descritos inicialmente, y que el grosor endometrial era mayor de 5 mm en 33 mujeres (56.89%). (Tabla 10).

Tabla 10. Características ultrasonográficas de las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Características ováricas	Media \pm DE	Rango
Número de quistes	15 \pm 4	8 – 20
Diámetro quistes	6 \pm 2	2 – 10
Volumen ovárico	11 \pm 3	5 – 15
Ovario Poliquístico	Presente (n = 100)	Porcentaje (%)
Número de quistes > 12	95	95.0
Diámetro de quistes 2- 9 mm	88	88.0
Volumen ovárico > 10 cc	78	78.0
Línea endometrial	Presente (n = 58)	Porcentaje (%)
5 - 10 mm	21	36.21
> 10 mm	12	20.68

CARACTERISTICAS METABOLICAS:

En relación a los niveles de lípidos en sangre, tenemos que la concentración del Colesterol-HDL y de Triglicéridos fue 45 ± 11.45 (20 – 79 mg/dl) y 123 ± 75.31 (32 – 390 mg/dl) respectivamente. (Tabla 11).

Tabla 11: Concentración lipídica en las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005

Lípidos	Media \pm DE (mg/dl)	Rango (mg/dl)
Colesterol Total	189.68 ± 35.97	85 – 290
Colesterol LDL	120.66 ± 33.41	56 – 204
Colesterol HDL	45.78 ± 11.46	20 – 79
Triglicéridos	143.96 ± 75.31	32 – 390
Relación ChT / HDL	4.47 ± 1.40	1.95 – 8.93
Dislipidemia aterogénica	Presente (n)	Porcentaje (%)
Colesterol HDL < 50 mg/dl	54	66.3
Triglicéridos > 150 mg/dl	25	30.9

En relación a las transaminasas hepáticas tenemos que 11 mujeres (24.4%) presentaron elevación de TGO y 15 (32.60%) de TGP.

En cuanto a la PCR (proteína C reactiva) vemos que 22 mujeres tuvieron valores entre 0.4 a 4 (considerándose positiva), y por otro lado un 14% de la población presentó valores por encima del rango normal para nuestro laboratorio en relación a la Homocisteína. (Tabla 12).

Tabla 12. Marcadores inflamatorios en las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Marcador	Positivo (n = 100)	Porcentaje (%)
PCR (> 4 mg/L)	22	22.0
Homocisteína (> 12 umol/L)	14	14.0

En relación al metabolismo de los carbohidratos tenemos que la Glicemia en ayunas fue de 91.9 ± 23.45 mg% (68 – 214) y a las dos horas después de la carga de glucosa fue de 100.4 ± 23.18 mg% (60 – 162), mientras que la insulinemia en ayunas y 2 horas post-carga fue de 15.82 ± 11.25 (2.75 – 77.40) y 59.35 ± 59.73 (8.4 – 400) respectivamente.

El 14.58% presentó glicemias basales ≥ 100 mg%, y 43.75% presentó valores de Insulina basal > 12.5 uUI/ml.

Tabla 13. Glicemia e Insulinemia basales y durante el TTOG en las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

Glicemia	Media \pm DE (mg/dl)	Rango (mg/dl)
Basal	91.9 ± 23.45	68 – 214
30 minutos	123.94 ± 29.38	69 – 179
60 minutos	115.87 ± 35.12	59 – 179
90 minutos	109.56 ± 24.78	70 – 158
120 minutos	100.4 ± 23.18	60 – 162
180 minutos	81.89 ± 13.53	47 – 114
Insulinemia	Media \pm DE (uUI/ml)	Rango (uUI/ml)
Basal	15.82 ± 11.25	2.75 – 77.4
30 minutos	58.14 ± 47.35	19.9 – 216
60 minutos	58.57 ± 33.71	14.9 – 146
90 minutos	62.95 ± 44.23	13.6 – 173
120 minutos	59.35 ± 59.73	8.4 – 400
180 minutos	33.24 ± 30.76	3.61 – 190

Las curvas de glicemia e insulinemia durante el TTOG se presentan en las figuras 1 y 2 de la sección de ANEXOS.

En relación a los índices propuestos para describir los estados de resistencia a la insulina tenemos entre los que trabajan con valores de glucosa e insulina basales (HOMA-IR, QUICKI, Relación G/I, HOMA %B) y entre aquellos que trabajan con valores de la curva de tolerancia a la glucosa oral (OGIS, ISI composite). Además se construyeron curvas de los valores máximo, mínimo y promedio de los valores de glicemia, insulinemia e ISI (1000/Glucosa x Insulina) en cada punto de la curva.

En cuanto al índice HOMA-IR 47.92% de las mujeres presentan un valor > 2.5 ; en el índice QUICKI encontramos que el 68.75% de la población presentó un valor < 0.357 ; en el índice Glucosa / Insulina 21.87% presentó una relación < 4.5 . Además, vemos que el porcentaje de función de la célula Beta fluctuó entre 30.94 y 928.8, y que un 29.16% presentó un valor $< 100\%$ y 23.95% presentó un valor $> 300\%$.(Tabla 14).

Tabla 14. Índices de Insulinorresistencia basados en Glicemia e Insulinemia de ayunas en las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

ÍNDICE DE IR ESTADO BASAL	Media \pm DE	Rango
HOMA – IR	3.72 \pm 4.03	0.65 – 19.88
QUICKI	0.334 \pm 0.039	0.260 – 0.415
Relación G / I	9.37 \pm 6.05	1.2 – 34.55
Insulina Basal uUI/ml	15.82 \pm 11.25	2.75 – 77.40
HOMA - %B	209.91 \pm 158.98	30.94 – 928.80
IR SEGÚN INDICES EN ESTADO BASAL	Presente (n = 96)	Porcentaje (%)
HOMA – IR > 2.5	46	47.92
QUICKI < 0.357	66	68.75
Relación G / I < 4.5	21	21.87
Insulina Basal > 12.5	42	43.75
HOMA - %B $< 100\%$	28	29.16
HOMA - %B $> 300\%$	23	23.95

El cálculo de OGIS reveló que 62 mujeres (64.58 %) mostraban un valor < 405 y que 50 mujeres (52.08 %) presentaban un valor ISI composite < 3 . Cabe resaltar que con el método OGIS se encontró IR en 18 mujeres que presentaban índices en ayunas en rango normal, mientras que con el método ISI composite 6 mujeres con índices de ayuna normales cumplían el criterio de IR (Tabla 15).

Tabla 15. Índices de Insulinorresistencia basados en la curva de TTOG en las mujeres con SOPQ en el HNERM año 2005.

ÍNDICE DE IR DURANTE EL TTOG	Media \pm DE	Rango
OGIS (n = 96)	463.13 \pm 87.66	220 – 667
ISI composite (n = 62)	15.95 \pm 14.07	1.49 – 65.61
Insulinemia 120 min. (uUI/ml)	59.35 \pm 59.73	8.4 – 400
IR SEGÚN INDICES DURANTE TTOG	Presente (n)	Porcentaje (%)
OGIS < 405 (n = 96)	62	64.58
ISI composite < 3 (n = 62)	32	51.61
INSULINEMIA ANORMAL DURANTE TTOG	Presente (n = 62)	Porcentaje (%)
Insulinemia 30 min. > 100 uUI/ml	16	25.80
Insulinemia 60 min. > 100 uUI/ml	14	22.58
Insulinemia 90 min. > 100 uUI/ml	19	30.64
Insulinemia 120 min. > 55 uUI/ml	26	41.93

En cuanto a la HbA1c vemos que 14% de las mujeres sin diagnóstico de DM2 presentó un valor de 5.3% \pm 0.33 mientras que en las mujeres que debutaron con DM2 (n = 2) ésta fue de 11.2 y 12%.

IV. DISCUSION Y CONCLUSIONES:

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ) es fenotípicamente muy variable y de difícil delimitación clínica y bioquímica; sin embargo, tiene dos características centrales con las que concuerda la mayor parte de los autores: ovulación infrecuente e hiperandrogenismo ovárico funcional de comienzo peri-puberal, con o sin hiperandrogenemia. Una desgraciada falacia actual es basar el diagnóstico del SOPQ en hallazgos ecográficos positivos de ovario poliquístico, ausentes en un 10% de las portadoras de SOPQ y de enorme frecuencia en mujeres en edad reproductiva, especialmente en las adolescentes.

El diagnóstico de SOPQ sólo es posible habiendo descartado otras endocrinopatías que pueden manifestarse en forma muy similar al SOPQ clínica, bioquímica o ecográficamente, como por ejemplo, la hiperplasia suprarrenal de expresión tardía por déficit de 21-hidroxilasa, el hipotiroidismo primario, las hiperprolactinemias, los tumores androgénicos, el síndrome de Cushing y la acromegalia. Los criterios diagnósticos del SOPQ emanaron de una conferencia en abril de 1990, convocada por el NHCD del NIH y en Mayo del 2003, a iniciativa de las Sociedades de Reproducción Americana y Europea, se propuso agregar dos fenotipos de SOPQ considerados no clásicos (Hiperandrogenismo con poliquistosis ovárica y Oligo- anovulación con poliquistosis ovárica). En el presente estudio los criterios usados para enrolar a las pacientes fueron los dados en Róterdam previo descarte de las endocrinopatías descritas, vemos que el fenotipo clásico (Hiperandrogenismo con Oligo-anovulación) fue el más frecuente así como la ausencia de poliquistosis ovárica estaba ausente entre 5 y 22%.

Desde su descripción la entidad evolucionó desde ser una rareza – Síndrome de Stein-Leventhal– hasta constituirse en la endocrinopatía más prevalente de la mujer en edad reproductiva (3-10%) y este cambio ha provocado una evolución incesante de su definición.

En su trabajo clásico, Irving Stein y Michael Leventhal, titulado “Amenorrea Asociada a Ovarios Poliquísticos Bilaterales”, publicado en 1935, describieron sólo 7 casos de mujeres afectadas de trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad (una de las paciente tenía dos embarazos previos), en las cuales los ovarios eran de gran tamaño, de 2 a 4 veces lo normal. Los autores destacaron que este tipo de paciente no sólo experimentaba sangrados uterinos anormales, sino que la amenorrea secundaria era frecuente. Reportaron que la corteza ovárica era gruesa y brillante y que debajo de ella había múltiples quistes foliculares de pequeño a moderado tamaño. Lo que hizo clásico este trabajo fue el reporte que la resección en cuña de 50-75% del volumen ovárico restauró el ciclo menstrual y la fertilidad en 2 de las 7 pacientes. Hay dos hechos que fueron reportados en este informe que han pasado algo desapercibidos: las evidencias mamarias de escasa exposición a progesterona endógena (mama de distribución central con escaso desarrollo del cuadrante superior-externo de la glándula) y la tendencia a la obesidad de distribución androide, de la cintura hacia arriba, lo que interpretado a la luz de los conocimientos actuales, eran expresiones de anovulación y resistencia insulínica, respectivamente.

Como frecuentemente sucede, Stein y Leventhal re-descubrieron algo previamente reportado. En efecto, en 1844 Chereau había descrito los cambios escleroquísticos del ovario y en 1914 Goldspohn había discutido in extenso la resección parcial de los ovarios como método terapéutico.

Irving Stein comunicó en 1964 que las pacientes que cumplían con los requisitos de amenorrea secundaria, hirsutismo, obesidad y ovarios poliquísticos grandes bilaterales, normalizaban sus ciclos en el 95% de los casos y presentaban una tasa concepcional de 85% después de la resección ovárica en cuña. Sin embargo, la descripción inicial del síndrome de Stein-Leventhal corresponde a casos caricaturescos, muy poco frecuentes. Más aún, la experiencia posteriormente acumulada llevó a descartar la resección cuneiforme del ovario como terapia de la infertilidad asociada al SOPQ, destacándose la frecuente aparición de bridas cicatrizales peri-ováricas post-operatorias que generaban una iatrogenia inaceptable.

Goldzieher y Green revisaron 1.079 casos de ovarios poliquísticos publicados y tabularon los hallazgos, concluyendo que los ovarios poliquísticos se encontraban en mujeres en las cuales la heterogeneidad clínica era la norma. En efecto, la amenorrea secundaria, el hirsutismo y la obesidad se daban en el 51, 69 y 41%, respectivamente, mientras que la infertilidad estaba presente en el 74% de los casos y más aún, en el momento quirúrgico se encontraba presente un cuerpo lúteo en el 22% de los casos. Es destacable que los dos aspectos más relevantes, la anovulación y el hiperandrogenismo, se expresaban en alrededor de un 70% de las afectadas.

En este estudio se ha encontrado la presencia de Hirsutismo en 89% siendo la forma leve (SFG 8 – 12) la más frecuente, la Oligomenorrea estuvo presente en 84%.

Givens en 1976 amplió el concepto de SOPQ al re-definirlo como una condición no tumoral del ovario caracterizada por hiperplasia de la teca e hipersecreción androgénica LH-dependiente, basado en el hecho que la supresión de gonadotrofinas con anticonceptivos hormonales provocaba reducción de la expansión teco-estromal y del tamaño ovárico, así como una caída de la secreción ovárica de andrógenos.

La mitad de las pacientes que se ajustaban a esta definición tenían ovarios de tamaño normal, lo cual amplió el espectro del SOPQ. Sin embargo, vemos que en el Consenso de Róterdam se han propuesto nuevos criterios ultrasonográficos, entre ellos, un volumen ovárico > 10 ml.

La resistencia insulínica definitivamente no es un requisito para el diagnóstico de SOPQ, pero ésta ocurre probablemente en unas dos terceras partes de las pacientes apropiadamente diagnosticadas. En 1921, año en que se descubrió y aisló la insulina, Achard y Thiers comunicaron lo que se considera la punta del témpano que une resistencia insulínica e hiperandrogenismo, “La diabetes de las mujeres barbudas”. Desde que en 1980 Burghen y colaboradores observaron que en el SOPQ era muy frecuente la hiperinsulinemia, un gran número de investigaciones han establecido que la resistencia insulínica está presente en un porcentaje muy significativo, probablemente mayoritario, de las pacientes afectadas. Más aún, ha quedado claro que la consecuencia inmediata de la resistencia insulínica, la hiperinsulinemia, se correlaciona positivamente con la hiperandrogenemia característica del síndrome.

La hiperinsulinemia se asocia positivamente, tanto con la elevación de los niveles circulantes de andrógenos como con la caída de los niveles circulantes de SHBG. En definitiva, la hiperinsulinemia determina una hipersecreción ovárica de andrógenos y una elevación de la testosterona total y libre en el plasma. En el presente estudio vemos que la testosterona libre y Androstenediona fueron los andrógenos con mayor concentración 61 y 63.3% respectivamente, se prefirió trabajar con la fracción libre de la testosterona pues su adecuada determinación se ha propuesto como la manera más sensible que correlaciona con la fracción biológicamente activa de la hormona, aunque otros investigadores sugieren trabajar con la fracción biodisponible de la hormona cuya determinación resulta del cálculo

en base a la concentración de la SHBG circulante y la testosterona total que vendría a ser la fracción de hormona que interacciona directamente con el receptor.

Además se han publicado varios estudios que concluyen que todas las maniobras que reducen los niveles de insulina sérica (baja de peso, diazóxido, uso de metformina, glitazonas y D-quiro-inositol) reducen así mismo los niveles de testosterona total y libre. La teoría que propone a la hiperinsulinemia como el factor que determina la hiperandrogenemia en el SOPQ, se apoya fuertemente en el experimento llevado a cabo por Nestler de administrar diazóxido – una droga que inhibe la secreción de insulina– a 5 mujeres con SOP por 10 días. La caída de los niveles de insulina se acompañaron de un deterioro glicémico y de una caída de los niveles de testosterona circulante (total y libre), a la vez que se elevaban los de SHBG.

La resistencia a la acción de la insulina es de alta prevalencia en la clínica (uno de cada cuatro adultos). En las pacientes apropiadamente diagnosticadas como portadoras de SOPQ, es importante determinar la presencia de resistencia a la insulina. Para hacerlo, el clínico dispone de la anamnesis personal y familiar, del examen físico y del laboratorio. Como es imperativo, el laboratorio debe ir a la zaga de la clínica para establecer el diagnóstico, dada su falibilidad, especialmente en lo que se refiere a mediciones de insulina.

Son importantes los antecedentes personales y familiares de DMT2, de HTA esencial, de patología coronaria, de diabetes gestacional y de dislipidemia con elevación de triglicéridos y reducción del colesterol de HDL. Toda diabética tipo 2 es resistente a la insulina mientras no se demuestre lo contrario. En cambio, los diabéticos tipo 1 podrían incluso ser menos resistentes a la insulina que la población general. De gran importancia es el antecedente personal y/o familiar de obesidad androide que afecta la parte superior del cuerpo.

También es importante el antecedente personal de haber nacido con un peso bajo para la edad gestacional, ya que estos niños tienen un alto riesgo de ser resistentes a la insulina en la vida extrauterina. Paradójicamente, es muy importante el antecedente de haber tenido hijos macrosómicos, que revelan la exposición fetal a altos niveles de insulina materna.

En este estudio vemos que las mujeres con SOPQ presentaron antecedentes patológicos personales y familiares importantes asociados al desarrollo de DMT2 y enfermedad cardiovascular como son los antecedentes familiares y la historia de obesidad así como la historia de hijos macrosómicos.

Es importante buscar la presencia de obesidad de distribución androide, con cintura mayor de 88 cm en la mujer y 102 cm en el varón, (Adult Treatment Panel III), de acantosis nigricans, y de papilomas (acrocordón) en el cuello y axilas; el fenómeno de la acantosis puede comprometer también la nuca, los codos, las rodillas y los pliegues corporales (p.e., inguino-crural, que se confunde con residuos de micosis) y las cicatrices.

En mujeres de EE.UU con SOPQ, especialmente en los fríos Estados del norte, virtualmente todas son obesas de importante magnitud. Por contraste, en países con menor sobrecarga calórica y mayor actividad física obligada, la proporción de obesidad entre las pacientes puede ser mucho menor. En mujeres más jóvenes es importante buscar la presencia de un desarrollo menor del cuadrante superior externo de las mamas —por poca exposición a progesterona— lo que da una apariencia de mama central, de aspecto inmaduro. La progesterona es responsable del depósito graso en muslos, glúteos y cuadrantes superiores externos de la mama. Cuando no está presente, la grasa se deposita por defecto en la mitad superior del cuerpo (abdomen, dorso, cuello). En el presente estudio, la obesidad (definida como IMC mayor o igual de 25 Kg./m²) estuvo presente en 34% y la obesidad central: definida como circunferencia abdominal > 80 cm (IDF) en un

71% y > 88 cm (ATP III) en un 47%. A pesar de que en la actualidad se viene dejando de lado el uso de la relación Cintura/Cadera vemos que 48% de las mujeres presentaron un índice $C / C > 0.85$, representando la distribución central de la grasa corporal.

El ATP III sugiere también la presencia de resistencia insulínica cuando los niveles de presión arterial son iguales o mayores de 130/85 mmHg, vemos que la prevalencia de las alteraciones en la presión arterial sistólica y diastólica fue de 24 y 28% respectivamente; además, vemos que del 7% de las mujeres que tenían el diagnóstico de HTA antes de entrar al estudio, la prevalencia de HTA – según las guías del 7º reporte del JNC – aumentó a 12%.

Se ha establecido la relación de SOPQ y el riesgo a desarrollar ECV, vemos en este estudio que una fracción importante de la población presenta marcadores positivos de inflamación sistémica como un valor de PCR > 0.4 y la hiperhomocisteinemia, lo cual debe considerarse para un adecuado y oportuno tratamiento.

Como se ha mencionado y recientemente se ha sugerido según el ATP III, que la presencia de síndrome metabólico (usado por estos expertos como sinónimo de resistencia insulínica) es probable cuando la glicemia es igual o mayor de 100 mg/dL, los niveles de triglicéridos son mayores de 150 mg/dL y los de colesterol de HDL menores de 50 mg/dL en mujeres. Se requiere – incluyendo la obesidad central y la presión mayor o igual a 130/85 mm Hg– de tres elementos positivos de los cinco mencionados para plantear el diagnóstico.

La presencia de resistencia insulínica se infiere generalmente a través de constatar la presencia y magnitud de la hiperinsulinemia y muy raramente se mide la sensibilidad insulínica directamente. Los métodos que estiman la presencia y magnitud de la resistencia insulínica cuando se aplican a pacientes con SOPQ, han permitido indicar que un 60-70% de ellas son resistentes a la insulina.

Sin embargo, estos métodos son frágiles (el ensayo de insulina es poco confiable) y comienzan a fallar cuando la célula β pancreática ya no es capaz de producir toda la insulina necesaria para mantener la homeostasis glucídica y aparecen, sea la intolerancia a la glucosa, o bien la diabetes mellitus. Si bien es poco probable que, como lo sostiene el grupo de Nestler, la resistencia insulínica sea un hecho de ocurrencia casi universal en las pacientes afectadas de SOPQ, de hecho la respuesta a esta pregunta no la sabremos a ciencia cierta mientras no midamos directamente la sensibilidad insulínica de estas pacientes.

Con los datos actuales y los reportes alentadores de estudios en pacientes con SOPQ y las evidencias de resistencia insulínica, resulta lógico el tratamiento con sensibilizadores a la insulina para explorar sus beneficios metabólicos y reproductivos. Clínicamente, la terapia combinada que mejora la sensibilidad tisular a la insulina –metformina y glitazona– es muy probablemente el camino a seguir si se busca corregir los trastornos menstruales, asegurar la fertilidad y disminuir el riesgo de estas mujeres a desarrollar DMT2 y/o ECV. La baja de peso y la actividad física son los otros dos grandes pilares terapéuticos en las mujeres con SOPQ y resistencia insulínica.

Entre los métodos descritos y entre los más usados tenemos al HOMA (Homeostasis Model Assessment), que data de 1985 y que permite estimar el grado de resistencia insulínica y la función de la célula beta pancreática a partir de la glicemia y la insulinemia de ayunas con sencillas fórmulas. Obviamente, se necesita de un ensayo de insulina confiable, lo cual es infrecuente en la clínica diaria. Los valores normales oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulino-resistentes exhiben valores mayores de 2,5.

El HOMA- β es algo más complejo de calcular y revela el porcentaje de células B funcionante. La técnica ha soportado el paso del tiempo y es sorprendente que siendo tan

simple, permita una estimación razonable de la presencia y magnitud de la resistencia insulínica, así como de la función beta insular. Tiene un coeficiente de variación alto y debe hacerse conociendo el ensayo de insulina usado y promediando unos tres valores, o por último pidiendo que se mida la glicemia y la insulina en un pool de tres sueros tomados a intervalos de 10 minutos como se realizó en este estudio con aquellas pacientes que así lo aceptaron.

Otro método propuesto por el NIH y que para algunos grupos ha demostrado una mayor capacidad de discriminación entre subgrupos de pacientes que el HOMA-IR, es el QUICKI (Quantitative Insulin-sensitivity Check Index), un algoritmo que usa las mismas mediciones básicas y que considera IR cuando el valor resultante es menor a 0.357. La relación entre el QUICKI y el HOMA-IR no es lineal sino hiperbólica. Algunos también establecen la existencia de insulino-resistencia basados en la relación Glucosa/Insulina < 4.5 . Existen otros métodos que trabajan con los valores basales de glucosa e insulina, y algunos de éstos incluyen otras variables como la concentración de triglicéridos buscando un algoritmo que establezca cómo predecir el consumo de glucosa durante un clamp euglicémico hiperinsulinémico.

Otra manera y al momento actual la más recomendada de las formas de evaluar la insulino-resistencia es realizando una Prueba de Tolerancia a la glucosa (TTOG), la mayor parte de los clínicos usan esta prueba, con 75 gramos de glucosa para la sobrecarga, con la medición simultánea de insulina. En sujetos jóvenes normales, sin parientes diabéticos tipo 2 y con curva de tolerancia a la glucosa normal, se observan insulinemias basales de hasta 12,5 $\mu\text{UI/mL}$, insulinemias hasta los 90 minutos de la prueba son inferiores a 100 $\mu\text{UI/mL}$ y a los 120 minutos, de hasta 55 $\mu\text{UI/mL}$.

En una paciente con una función β insular normal, el máximo de insulinemia se ve dentro de la primera hora de la prueba; el atraso del pico máximo de la insulina es característico del compromiso creciente de la célula β .

En pacientes con tolerancia normal a la glucosa, los niveles elevados de insulina durante la sobrecarga, en las mejores condiciones, reflejan la magnitud de su resistencia insulínica; cuando ya existe intolerancia a la glucosa (glicemia a las 2 horas de la prueba entre 140 y 200 mg/dl) las insulinemias pierden su valor —ya que se reducen— porque hay una moderada falla β insular agregada y obviamente, con diabetes severa, la norma es una descarga insulínica pobre en presencia de una importante resistencia insulínica.

El clínico debe recordar que la tolerancia a la glucosa depende de 3 factores: sensibilidad a la insulina, efectividad de la glucosa y secreción insulínica; en consecuencia, las insulinemias son inválidas como reflejo de la resistencia insulínica cuando ya hay falla β insular inicial (de intolerancia a la glucosa en adelante).

La disfunción β insular típica de la resistencia insulínica se caracteriza por niveles de insulina basal elevados y respuesta retrasada y exagerada en términos de secreción insulínica durante la sobrecarga glucídica.

Un algoritmo de estimación de resistencia insulínica, desarrollado por Matsuda y DeFronzo, trata de tomar en cuenta la resistencia insulínica a nivel muscular (insulinemias y glicemias durante la sobrecarga glucídica) además de la resistencia insulínica a nivel hepático, reflejada por los niveles de glicemia e insulinemia en ayunas. Se obtiene un índice de sensibilidad insulínica compuesto (ISI composite) que varía entre 0 y 12. El 25% más resistente a la insulina exhibe valores entre 0 y 3.

Otro método de evaluación en base a los valores de glucosa e insulina durante la curva es el método OGIS (Oral Glucose Insulin Sensitivity) el cual considera insulino-resistencia cuando se obtiene un valor por debajo del percentil 10 de la población general, en nuestro estudio se consideró un valor OGIS < 405 (101).

Se compararon las curvas de glicemia e insulinemia durante el TTOG con las curvas construidas por Crespo en base a una población de mujeres sanas, estableciéndose que las mujeres con SOPQ muestran valores de glucosa e insulina basales y durante el TTOG con tendencia a ser superiores que la población general lo cual también se puede ver en la figura del anexo 3 la que muestra el índice de sensibilidad insulínica (ISI) menor que la población general.

En conclusión tenemos que el SOPQ es una condición muy prevalente en las mujeres en edad reproductiva que tienen alto riesgo de diabetes gestacional y diabetes mellitus tipo 2, dada la alta frecuencia de asociación con resistencia insulínica. Aún no hay un método práctico, menos costoso y poco invasivo que supere al Clamp Euglicémico Hiperinsulinémico, por esta razón, los métodos descritos deben ser interpretados de manera cuidadosa; de los existentes, aquellos que trabajan con el TTOG son los más recomendados. Sin embargo, a pesar de ser buenos índices de evaluación, su variabilidad debe ser más estudiada en nuestra población.

Se ha determinado que la resistencia insulínica no estaría presente en un 30 a 40% de estas mujeres, las cuales –teóricamente- no deberían ser sometidas a tratamiento con insulino-sensibilizadores, inútiles en este contexto, aunque existen reportes del beneficio que se obtiene con el uso de metformina en mujeres con SOPQ sin resistencia a la insulina haciendo uso de algunos de los índices matemáticos usados en el presente estudio.

Lo que sí es claro es el beneficio que las pacientes con SOPQ portadoras de resistencia a la insulina tendrán con el uso de terapia con insulino-sensibilizadores, por lo cual el clínico debe aprender cómo diferenciar estas pacientes, basado en los datos clínicos y bioquímicos con los que cuenta.

El diagnóstico de SOPQ es burdamente abusado en el mundo entero y es erróneo asumir que la resistencia insulínica está omnipresente en el síndrome. Finalmente, es importante recordar que el uso de la píldora anticonceptiva, un tratamiento clásico del SOPQ, puede deteriorar la sensibilidad insulínica y agravar una resistencia pre-existente, por lo cual su uso en pacientes portadoras de SOPQ y resistencia insulínica ha sido puesto en cuestión recientemente y es algo a tomar en cuenta en nuestra práctica diaria.

V. AGRADECIMIENTOS:

A las pacientes por su colaboración y buena disposición a participar en el estudio.

A los médicos asistentes y residentes del staff del servicio de Endocrinología del HNERM por su colaboración.

Al personal del laboratorio central y de hormonas del HNERM y a los médicos del servicio de ultrasonografía por su ayuda técnica.

No hay conflicto de intereses.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Azziz R, Yildiz B, Woods KS, Reyna R, Key T, Stephens K, Knochenhauer E. The prevalence of polycystic ovary syndrome among unselected consecutive premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745–9.
2. Asuncion M, Calvo R, San Millan J, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale H. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434–8.
3. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992:377– 84.
4. The Rotterdam ESHRE / ASRM – Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS. *Fert Steril* 2004; 81: 19 - 23.
5. The Rotterdam ESHRE / ASRM – Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS. *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 41-7.
6. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fert Steril* 2005. 83(5):1343-46.
7. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(5): 671-83.
8. Vrbíková J, Cibula D, Dvůřáková K. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2942-45.
9. Azziz R. Editorial: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4085-93.
10. Azziz R. Androgens excess, hirsutism, and the polycystic ovary syndrome. In: Carr B, Blackwell R and Azziz R, eds. *Essential Reproductive Medicine*. USA: McGraw Hill. 2005: 295-330.
11. Burghen G, Givens J, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113– 6.
12. Marin DeUgarte C, Bartolucci A, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fert Steril* 2005; 83(5): 1454-60.
13. Meiggs, J. Definitions and mechanisms of the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2006; 13: 103 – 10.
14. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141– 6.
15. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(5): 685-706.
16. Reaven G. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005; 34: 49-62.
17. Legro R. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?. *Endocr Rev* 2003. 24(3): 302-12.

18. Chang R, Nakamura R, Judd H, Kaplan S. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356–9.
19. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–74.
20. Lobo R, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Int Med.* 2000; 132 (12): 989-93.
21. Mor E, Zograbyan A, Paulson R. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1654-60.
22. Legro R, Castracane D, Kauffman R. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(2): 141-54.
23. Huppert J, Chiodi M, Hillard P. Clinical and metabolic findings in adolescent females with hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004; 17: 103-8.
24. Legro R, Kunselman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.
25. Ciaraldi T, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky J, Yen SCC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577– 83.
26. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrheic subjects with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp* 1994;43:1536–42.
27. Dunaif A, Xia J, Book C-B, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801–10.
28. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84 (9):3110-16..
29. Nestler J, Jakubowicz D, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositol-glycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001–5.
30. Moghetti P. Insulin resistance: what is its role in the polycystic ovary syndrome?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002; 9: 444-50.
31. Katro B, Loucks T, Berga S. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin* 2001; 28(1).
32. Brown A. Depression ad insulin resistance: applications to polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Ginecol.* 2004; 47(3): 592-6.
33. Nestler J, Jakubowicz D, Evans W, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876–80.
34. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck C. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647–54.

35. Evans J, Goldfine I. Effective treatments for insulin resistance: trim the fat and douse the fire. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15 (9): 425-31.
36. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24(5): 633-67.
37. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139–46.
38. Azziz R, Ehrmann D, Legro R, Whitcomb R, Hanley R, Fereshettian A, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626–32.
39. Baillargeon J, Iuorno M, Nestler J. Insulin Sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(2): 325-40.
40. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):60-5.
41. Bloomgarden Z, Dunaif A. Diabetes issues in women and Children. *Perspectives. Diabetes Care* 2003; 26(8):2457-63.
42. Kanauchi M, Yamano S, Kanauchi K. Homeostasis model assesment of insulin resistance, quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subjects with high-normal blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3444-46.
43. Legro R, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694–8.
44. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk F, Lobo R. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807–12.
45. Karter A, Mayer-Davis E, Selby J, D'Agostino R Jr, Haffner S, Sholinsky P, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African- American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. *The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. Diabetes* 1996;45:1547–55.
46. Haffner S, D'Agostino R, Saad M, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes* 1996;45: 742–8.
47. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Insulin resistance is independently related to age in Mexican Women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:42– 8.
48. Contreras-Castro,Patricio;Sociedad Chilena de Climaterio
<http://www.encolombia.com/medicina/menopausia/Meno9303-Sindrome.htm>.
49. Rodriguez, Washington; Troglitazona y el Síndrome de Ovario Poliquístico; Libro de Resúmenes III Congreso Internacional y VIII Congreso Peruano de Endocrinología. 2000.

50. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
51. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57– 63.
52. Hanson R, Pratley R, Bogardus C, Narayan K, Roumain J, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151:190–8.
53. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, and J.J. Nolan. A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity from the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care* 2001; 24:539-548.
54. Cabezas J, Araujo D. Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. *Técnicas para el estudio in vivo en humanos. Endocrinol Nutr* 2003; 50: 396 – 406.
55. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487-94.
56. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovarian syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078–82.
57. Azziz R, Hincapie L, Knochenhauer E, Dewailly D, Fox L, Boots L. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915–25.
58. Azziz R, Bradley E Jr, Potter H, Parker C Jr, Boots L. Chronic hyperinsulinemia and the adrenal androgen response to acute corticotropin-(1-24) stimulation in hyperandrogenic women. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1251– 6.
59. Carmina E, Lobo R. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:661–5.
60. Kauffman R, Baker V, Dimarino P, Gimpel T, Castracane V. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362–9.
61. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993;42: 1462–8.
62. Ehrmann D, Kasza K, Aziz R, Legro R, Ghazi M. PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of diabetes type 2 on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):66-71.
63. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:135– 41.
64. Rabasa-Lhoret R, Bastard J, Jan V, Ducluzeau P, Andreelli F, Guebre F, et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4917–23.

65. Cibula D, Skrha J, Hill M, Fanta M, Haakova L, Vrbíková J, et al. Prediction of insulin sensitivity in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5821–5.
66. Ducluzeau P, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3626 –31.
67. Amador N, Espinoza G, Guizar JM, Gonzalez M, Alpizar M. Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin* 2001;53:407–12.
68. Moran L, Norman R. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(5): 719-36.
69. Anderson R, Hamman R, Savage P, Saad M, Laws A, Kades W, et al. Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. *Am J Epidemiol* 1995;142:724 –32.
70. Ferrara C, Goldberg A. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001;24:245–9.
71. Mioni R, Chiarelli S, Vettor R. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):4089-96.
72. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:177– 84.
73. Palmert M, Gordon C, Kartashov A, Legro R, Emans S, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017–23.
74. Levy J, Matthews D, Hermans M. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191–2.
75. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171–5.
76. Quon M. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4615–7.
77. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4618 –21.
78. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133– 42.
79. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follman D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10.

80. Diamanti E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1273-76.
81. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
82. Goodarzi M, Erickson S, Port S, Jennrich R, Korenman S. B-cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):310-5.
83. Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, Lanzone A. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1398-406.
84. Legro R, Gnatuk C, Kunesman A, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3236-3242.
85. Norman R, Wang J, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:245-50.
86. Gennarelli G, Rovei R, Pacini G, Massobrio M. Preserved insulin sensitivity and B-cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal-weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3381-86.
87. Amato P. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(5): 707-718.
88. Escobar-M H, Luque-R M. The molecular-genetics basis of functional Hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005, 26(2): 251-82.
89. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *Medical Progress. N Engl J Med* 2005; 352:1223-36.
90. Escalada J. Síndrome de ovario poliquístico y enfermedad cardiovascular. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(5): 238-42.
91. Cattrall F, Healy D. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(5): 803-12.
92. Potdar N, Konje J. The endocrinological basis of recurrent miscarriages. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17: 424-28.
93. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005; 366:491-500.
94. Rosenfield R. Definition and pathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Uptodate* 2005; 13.2.
95. Rosenfield R. Clinical features and diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Uptodate* 2005; 13.2.
96. Rosenfield R. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Uptodate* 2005; 13.2.
97. Barbieri R, Ehrmann D. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. *Uptodate* 2005; 13.2.
98. Barbieri R, Ehrmann D. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adults. *Uptodate* 2005; 13.2.
99. Barbieri R. Steroid metabolism in polycystic ovary syndrome. *Uptodate* 2005; 13.2.

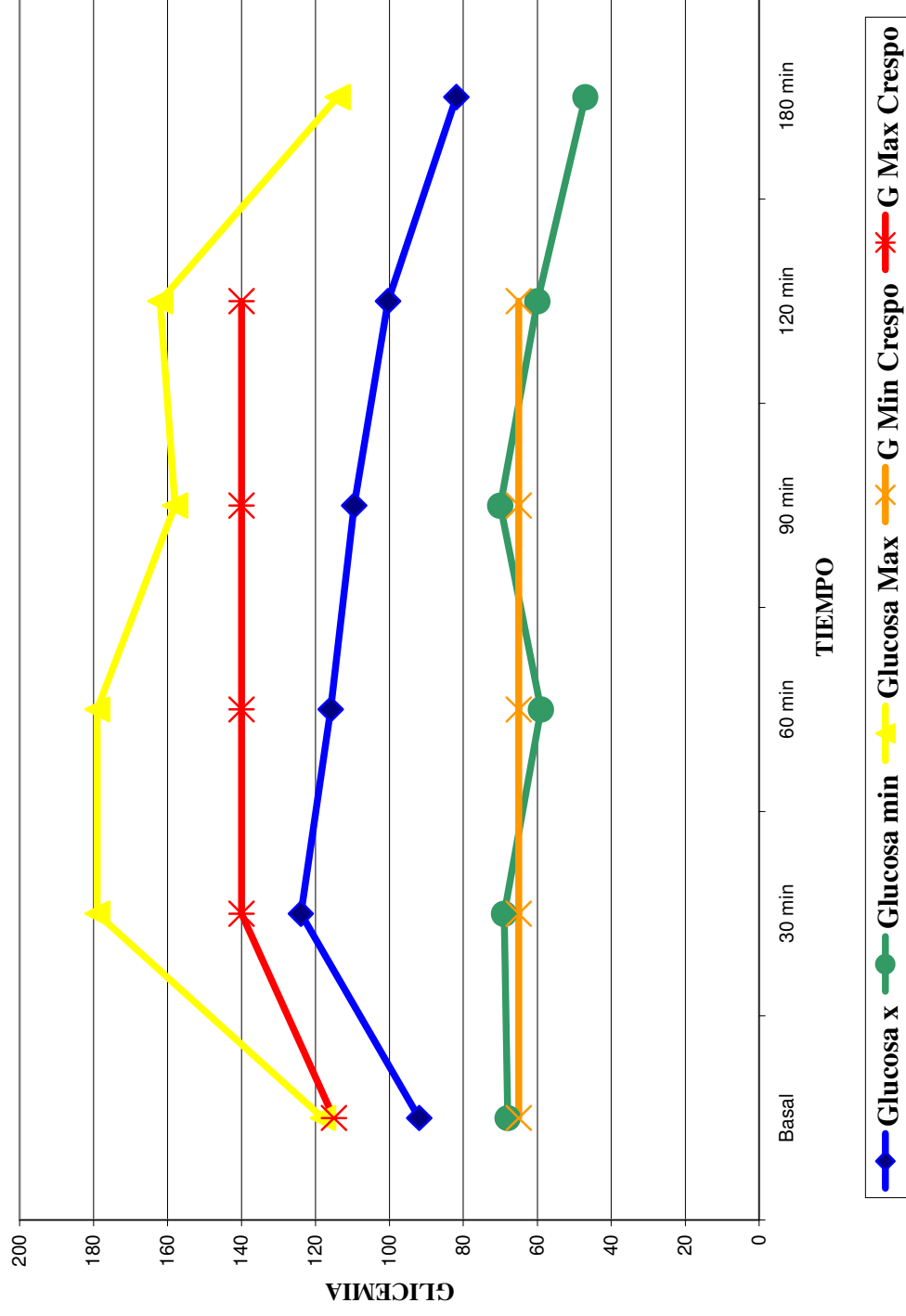
100. Yildiz B, Woods K, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (11): 5558-62
101. Paz-Ibarra, J Evaluación de la Sensibilidad a la Insulina en pacientes del servicio de Endocrinología del HNERM mediante el índice OGIS. En prensa..
102. Crespo-Retes I. Índice de Sensibilidad a la Insulina mediante la Prueba de Tolerancia a La Glucosa Oral en la Población General. En prensa.
103. Aziz R. Adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002; 469-74.
104. Doi S, Towers P, Scott C, Shoumer K. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004.
105. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway G. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-17.
106. Vural B, Caliskan E. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005, 20 (9): 2409-13.
107. Aziz R, Saenger P. The second international symposium on the developmental aspects of androgens excess, Toronto, Canada 20 June 2000. *TEM* 2000; 11(8):338-40.
108. Wild R, Vesely S, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assesment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;
109. Hassa H, Mete T. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril* 2005, 84(3): 778-780.
110. Allen HF, Mazzone C. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18(8): 761-8.
111. Pallotti S, Gasbarrone A. Relationship between insulin secretion, and thyroid and ovary function patients suffering from polycystic ovary. *Minerva Endocrinol* 2005; 30(3): 193-7.
112. Zhao JL, Chen ZJ. Co between 4G and 5G genotypes distribution of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in its promoter region with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005; 40(8): 528-31.
113. Tang T, Glanville J. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod*. 2005; Sept 30.
114. Diamanti K, Baillargeon J, Nestler J. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5): 1927-32.
115. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 148-56.
116. Lemay A, Turcot L. Rosiglitazone and ethinyl estradiol/cyproterone acetate as single and combined treatment of overweight women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Hum Reprod*. 2005; Sept 30.
117. Stadtmauer L, Oehninger S. Management of infertility in women with polycystic ovary syndrome a practical guide. *Treat Endocrinol*. 2005; 4(5): 279-92.

- 118.Homburg R. *Management of infertility d prevention of ovarian hyperestimulation in women with polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18(5): 773-88.
- 119.Fernandes AR, de Sa Rosa E. *Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005; 18(8): 269-74.
- 120.Azziz R, Sánchez A, Knochenhauer S. *Androgens excess in women: experience with over 1000 consecutives patients. J Clin Endocrinol Metab* 2004;89 (2):453-62.
- 121.Jansen E, JoopS, Sietse M, Bart F. *Abnormal gene expresion profiles in human ovaries from polycystic polycystic ovary syndrome patients. Mol Endocrinol* 2004; 18(12): 3050-63.
- 122.van der Spuy Z, Dyer S. *The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18(5): 755-71.
- 123.Fraser I, Kovacs G. *Current recommendations for the diagnostic evaluation and follw-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18(5): 813-23.

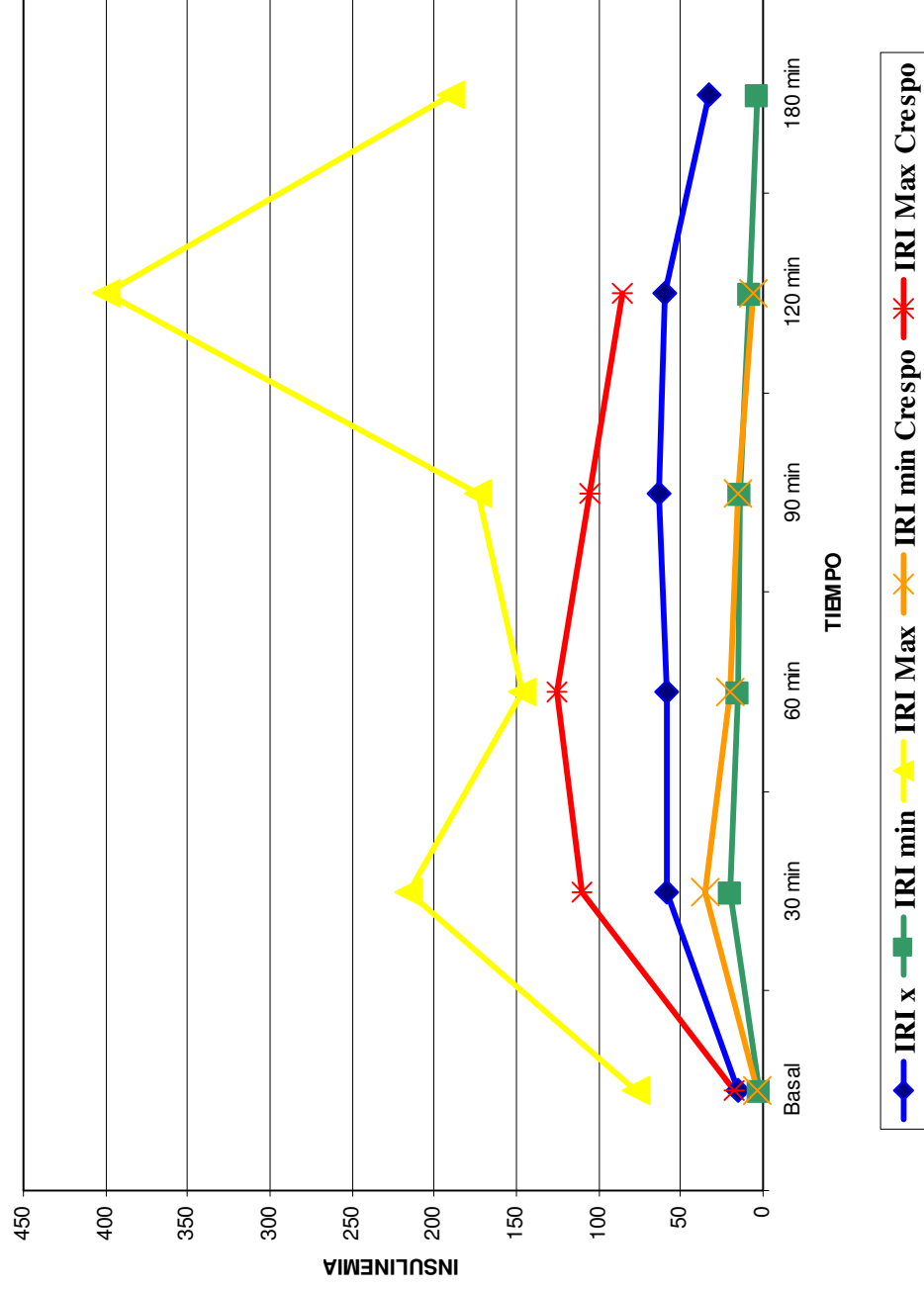
VII. ANEXOS:

Se presentan tres figuras (1 – 3) que comparan las curvas de TTOG de la población estudiada con las presentadas por el Dr. Isaac Crespo-Retes en su estudio sobre el Índice de Sensibilidad Insulínica en mujeres de la población general.

**ANEXO 1: GLICEMIA DURANTE TTOG
PACIENTES CON SOPQ vs POBLACION GENERAL**



ANEXO 2: INSULINEMIA EN TTOG
PACIENTES CON SOPQ vs POBLACION GENERAL



**ANEXO 3: ISI DURANTE EL TIOG
PACIENTES CON SOPQ vs POBLACION GENERAL**

